

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzaran, 5 mg, tabletki
Olanzaran, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olanzaran, 5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 5 mg olanzapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera również 131 mg laktozy bezwodnej.

Olanzaran, 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg olanzapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera również 262 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Olanzaran, 5 mg, tabletki: tabletki barwy jasnożółtej do żółtej, delikatnie nakrapiane, okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczonym napisem „O5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Olanzaran, 10 mg, tabletki: tabletki barwy jasnożółtej lub żółtej, delikatnie nakrapiane, okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczonym napisem „O7” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym poprawę kliniczną u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu epizodów manii o nasileniu średnim do ciężkiego.

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę.

Epizod manii: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W razie wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (gdy potrzeba optymalizując jej dawkę) i, w przypadku wskazań klinicznych, zastosować dodatkowe leczenie objawów związanych z zaburzeniami nastroju.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych dawkę dobową można następnie dostosować do stanu klinicznego pacjenta w zakresie od 5 do 20 mg na dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest zalecane tylko po odpowiedniej ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W wypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg na dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, jeśli przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg).

W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności.

(Patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W krótkotrwałych badaniach przeprowadzonych u młodocianych pacjentów odnotowano większy przyrost masy ciała, większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić dopiero po wielu dniach lub kilku tygodniach. Przez ten czas należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (czas trwania 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) ani czasem leczenia. Czynniki ryzyka predysponujące tę populację pacjentów, zwiększające śmiertelność obejmowały wiek >65 lat, utrudnienie połykania, uspokojenie polekowe, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednocześnie stosowanie benzodiazepin. Jednak niezależnie od występowania tych czynników ryzyka częstość śmiertelności była wyższa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przejściowy atak niedokrwienny) włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano trzykrotny wzrost częstości występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% do 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe stwierdzono uprzednio występujące czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat i otępienie naczyniowe lub mieszane, były uznane za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną. Nie ustalono skuteczności olanzapiny w tych badaniach.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz również punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagano aby w początkowej fazie stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy) oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same produkty lecznicze przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg na dobę i następnie zwiększano do maksymalnie 15 mg na dobę, w zależności od decyzji badacza.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano występowanie hiperglikemii i (lub) rozwój lub nasilenie cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych

(patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodne z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych np. pomiar stężenia glukozy we krwi na początku terapii, po 12 tygodniach leczenia, a następnie co roku. Pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym olanzapiną, należy obserwować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak: nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie lub osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy należy regularnie obserwować w kierunku pogorszenia kontroli glukozy. Należy regularnie monitorować masę ciała np. na początku terapii, po 4, po 8 i po 12 tygodniach, a następnie co kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). Zmiany w stężeniu lipidów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w szczególności u pacjentów z dyslipidemią oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń lipidowych. U pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym olanzapiną, należy regularnie monitorować stężenie lipidów, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych np. na początku terapii, po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 5 lat.

Działanie przeciwcholinergiczne

Choć wykazano aktywność przeciwcholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi chorobami.

Czynność wątroby

Zwykle obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT), i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie leczenia. Należy zachować ostrożność oraz wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzonymi schorzeniami związanymi z ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W przypadku stwierdzenia zapalenia wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku wywołanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym przez chorobę współistniejącą, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych, wydłużenie odstępu QTc o znaczeniu klinicznym (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 ms przed rozpoczęciem badania) u osób leczonych olanzapiną występowało niezbyt często (0,1% do 1%), przy czym nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w porównaniu z placebo. Jednakże, należy zachować ostrożność przepisując olanzapinę w skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc,

zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Ponieważ jednak u pacjentów ze schizofrenią często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, takie jak np. unieruchomienie pacjentów, należy rozpoznać je przed rozpoczęciem leczenia olanzapiną i podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna czynność OUN

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na OUN, należy zachować ostrożność stosując ją w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą, możliwe jest działanie antagonistyczne wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub u pacjentów poddanych czynnikom mogącym obniżać próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano przypadki napadów drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających rok lub krócej dyskinezy związane z leczeniem występowały ze statystycznie istotnie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Jednak ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia i dlatego też, jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Po odstawieniu leku objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić.

Niedociśnienie ortostatyczne

W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania olanzapiny u pacjentów w wieku podeszłym obserwowano niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagła śmierć sercowa

Po wprowadzeniu olanzapiny do lecznictwa, u pacjentów leczonych olanzapiną odnotowano przypadki wystąpienia nagłej śmierci sercowej. W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu kohortowym, ryzyko domniemanej nagłej śmierci sercowej u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwukrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwpsychotycznych. W badaniu ryzyko w trakcie stosowania olanzapiny było porównywalne do ryzyka występującego w trakcie stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych, które zostały ujęte w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat wykazały różne reakcje niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych oraz wzrost stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Laktoza

Produkt leczniczy Olanzaran w postaci tabletek zawiera laktozę bezwodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę

Z uwagi na to, że olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

Indukcja CYP1A2

Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, jednak zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby należy rozważyć zwiększenie dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2

Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę będącą specyficznym inhibitorem CYP1A2. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. AUC olanzapiny zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%. U pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2, takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie biodostępności

Węgiel aktywny zmniejsza biodostępność podanej doustnie olanzapiny o 50-60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających sok żołądkowy (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze

Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji, co potwierdzono w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazywało na konieczność dostosowania jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna czynność OUN

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy spożywają alkohol lub przyjmują produkty lecznicze mogące działać hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie olanzapiny z produktami leczniczymi stosowanymi przeciw parkinsonizmowi u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność, jeżeli olanzapina jest podawana jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstępn QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinstruować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia olanzapiną. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u ludzi, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Po urodzeniu noworodki, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym olanzapinę) w trzecim trymestrze ciąży narażone są na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: objawy pozapiramidowe i objawy z odstawienia. Objawy te mogą mieć różną ciężkość i czas trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych, trudności w karmieniu.

W związku z tym konieczna jest szczególna obserwacja noworodków.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ olanzapina może wywołać ospałość i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej występującymi (obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów) działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, wzmożone łaknienie, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwocholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma-glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela została opracowana na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz obserwacji z badań klinicznych i przedstawia działania niepożądane oraz wyniki badań laboratoryjnych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocytopenia ¹¹	
Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwość ¹¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zwiększenie masy ciała ¹	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Wzmoczone łaknienie	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Zaburzenia układu nerwowego				
Senność	Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskinezy ⁶	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria Zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawienia ^{7,12}	
Zaburzenia serca				

		Bradykardia Wydłużenie odcinka QT _c (patrz punkt 4.4)	Częstoskurcz komorowy/migotanie komór, nagły zgon (patrz punkt 4.4) ¹¹	
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰		Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Krwawienie z nosa ⁹		
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Łagodne, przemijające działanie przeciwocholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcia brzucha ⁹ Nadmierne wydzielanie śliny	Zapalenie trzustki ¹¹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4)		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Wysypka	Reakcja nadwrażliwości na światło słoneczne Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi - DRESS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból stawów ⁹		Rabdomioliza (rozpad mięśni) ¹¹	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		Nietrzymanie		

		<p>moczu</p> <p>Zatrzymanie moczu</p> <p>Uczucie parcia na pęcherz¹¹</p>		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
				Zespół odstawienny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	<p>Zaburzenia wzwodu u mężczyzn</p> <p>Zmniejszone libido u kobiet i u mężczyzn</p>	<p>Brak miesiączki</p> <p>Powiększenie piersi</p> <p>Mlekokot u kobiet</p> <p>Ginekomastia/ powiększenie piersi u mężczyzn</p>	Priapizm ¹²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	<p>Astenia</p> <p>Zmęczenie</p> <p>Obrzęk</p> <p>Gorączka¹⁰</p>			
Badania diagnostyczne				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸	<p>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej¹⁰</p> <p>Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej¹¹</p> <p>Duża aktywność gamma glutamylotransferazy¹⁰</p> <p>Duże stężenie kwasu moczowego¹⁰</p>	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

¹ Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, *Body Mass Index*). Przy krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (22,2%); o $\geq 15\%$ występowało często (4,2%) a o $\geq 25\%$ rzadko (0,8%). Przy długotrwałym leczeniu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

³ Obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁴ Obserwowano zwiększenie z wyjściowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ($< 5,56$ mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69 - < 2,26$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l) występowały bardzo często.

⁶ W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzię i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych i późnych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

⁷ W przypadku nagłego odstawienia olanzapiny donoszono o wystąpieniu takich ostrych objawów, jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni stężenie prolaktyny w osoczu przekraczało górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, z prawidłową wartością początkową prolaktyny. U większości tych pacjentów wzrost stężenia był na ogół łagodny i pozostawał na poziomie poniżej dwukrotności górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.

¹⁰ Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.

¹² Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie Danych dotyczącej olanzapiny.

Długotrwałe leczenie (co najmniej 48 tygodni)

Z biegiem czasu zwiększał się odsetek pacjentów, u których wystąpiły niepożądane zmiany o znaczeniu klinicznym w zakresie wzrostu masy ciała, glukozy, cholesterolu całkowitego/LDL/HDL lub triglicerydów. U pacjentów dorosłych, którzy zakończyli leczenie w ciągu 9-12 miesięcy, szybkość wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszała się w przybliżeniu po 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Podczas badań klinicznych obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, leczeniu olanzapiną towarzyszyła zwiększona częstość zgonów oraz występowanie niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do placebo (patrz również punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, halucynacje wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, skojarzone stosowanie walproinianu z olanzapiną wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, wzmożonego łaknienia i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie leczenia olanzapiną w skojarzeniu z litem lub diwalproeksem podczas ostrej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Choć nie przeprowadzono badań mających na celu porównanie młodzieży i pacjentów dorosłych, dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem młodzieży porównano do danych uzyskanych z badań z udziałem dorosłych pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie działań niepożądanych występujących z większą częstością u dorastających pacjentów (w wieku 13-17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub reakcji niepożądanych, które stwierdzono jedynie w trakcie krótkotrwałych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem młodzieży. Przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym ($\geq 7\%$) występuje częściej u populacji młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych przy zastosowaniu porównywalnych dawek. Wielkość przyrostu masy ciała oraz odsetek nastolatków, u których wystąpił przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym były większe w przypadku długotrwałego leczenia (co najmniej 24 tygodnie) niż w przypadku krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie masy ciała¹³, zwiększenie stężenia triglicerydów¹⁴, zwiększenie apetytu.

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu¹⁵.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba snu, letarg, senność).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość błon śluzowych jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).

Badania laboratoryjne

Bardzo często: zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej, wzrost GGT, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹⁶.

¹³ Po krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 22 dni) zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowych (kg) występowało bardzo często (40,6%), wzrost o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowych występował często (7,1%), i wzrost o $\geq 25\%$ występował często (2,5%). Po długotrwałym leczeniu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% wystąpił wzrost masy ciała o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych.

¹⁴ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l) oraz zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Zmiany obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 4,39$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały często. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z początkowych wartości granicznych ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.

¹⁶ O zwiększeniu stężenia prolaktyny w osoczu donoszono u 47,4% nastoletnich pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Do bardzo częstych objawów (częstość $> 10\%$) przedawkowania należą: częstoskurcz, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od uspokojenia polekowego do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie następstwami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobieństwo wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowych dawek nie większych niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki olanzapiny wynoszącej około 2 g.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów.

Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywnego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować epinefryny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.
Kod ATC: N05A H03.

Działanie farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, posiadającym szeroki profil farmakologiczny w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅; α 1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu z pojedynczą dawką doustną (10 mg) z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) olanzapina powodowała większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczymi fotonami (SPECT) przeprowadzone u pacjentów chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub rysperydonem, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa badania spośród dwóch kontrolowanych placebo oraz dwa spośród trzech badań kontrolowanych środkiem porównawczym, z udziałem ponad 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, wykazały, że leczenie olanzapiną wiązało się ze statystycznie istotnie większą poprawą, zarówno w zakresie objawów negatywnych jak i pozytywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych, z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (średnie wartości początkowe wynoszące 16,6 w Skali Depresji Montgomery-Asberg), drugorzędna analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w momencie rozpoczęcia badania w stosunku do nastroju w punkcie końcowym wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($P=0,001$) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperydolem (-3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w zaburzeniach dwubiegunowych, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem semisodu (diwalproeks) w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperydolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów w remisji objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych jednocześnie litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (w skojarzeniu z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie, i których następnie losowo przydzielono do grup otrzymujących olanzapinę lub placebo, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny

nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W drugim 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie losowo przydzielono do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót zaburzeń dwubiegunowych (olanzapina 30,0%, lit 38,3%; $P=0,055$).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnianie nawrotów zaburzeń dwubiegunowych, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku 13 do 17 lat) ograniczone są do krótkotrwałych badań skuteczności w leczeniu schizofrenii (6 tygodni) oraz manii związanej z zaburzeniem dwubiegunowym typu I (3 tygodnie), z udziałem mniej niż 200 nastolatków. Stosowano zmienną dawkę olanzapiny rozpoczynającą się od 2,5 i dochodzącą do 20 mg na dobę. W trakcie leczenia olanzapiną młodzież osiągnęła znacząco większą masę ciała w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Wielkość zmian w stężeniu cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów oraz prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u pacjentów dorosłych. Brak danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymania działania lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając stężenia maksymalne w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Dystrybucja

Olanzapina w zakresie stężeń od 7 do 1 000 ng/ml wiąże się z białkami osocza w 93%, głównie z albuminami i α_1 -kwaśnymi-glikoproteinami.

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegu metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-CYP2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamiennej mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Przeważająca aktywność farmakologiczna zależy od związku macierzystego – olanzapiny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny w fazie eliminacji był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach

obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku >65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 mg do 20 mg na dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n=467), jak i mężczyzn (n=869) był porównywalny.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamiennych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 i 25 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

Osoby palące tytoń

U palących tytoń osób z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był wydłużony (39,3 godziny), a klirens zmniejszony (18 l/h) w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami (odpowiednio 48,8 godziny i 14,1 l/h).

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (odpowiednio 38,6 i 30,4 h), a klirens zmniejszony (odpowiednio 18,6 i 27,7 l/h).

Klirens olanzapiny w osoczu jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem pacjentów rasy kaukaskiej, Japończyków oraz Chińczyków, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku 13 do 17 lat): farmakokinetyki olanzapiny u młodzieży i dorosłych są podobne. W badaniach klinicznych, średnie narażenie na olanzapinę było około 27% wyższe u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą i dorosłymi pacjentami obejmują mniejszą średnią masę ciała oraz mniej nastolatków palących papierosy. Czynniki te prawdopodobnie przyczyniają się do większego narażenia obserwowanego u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych związków neuroleptycznych: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok i zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to uspokojenie polekowe, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: zahamowanie OUN, objawy działania przeciwcholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do zahamowania czynności OUN. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Odwracalne działania leku, związane ze

zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, obejmowały zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów w krwiobiegu u myszy i niespecyficzne zmniejszenie liczby leukocytów w krwiobiegu u szczurów; jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc. na dobę (całkowite pole pod krzywą [AUC] dla olanzapiny było w tym przypadku 12 do 15 razy większa niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów uspokojenie polekowe przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry dotyczące reprodukcji u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego ani klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe OPA/Aluminium/PVC/Aluminium formowane na zimno.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 lub 70 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olanzaran, 5 mg, tabletki
Pozwolenie numer: 16505

Olanzaran, 10 mg, tabletki
Pozwolenie numer: 16498

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

kwiecień 2020